

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



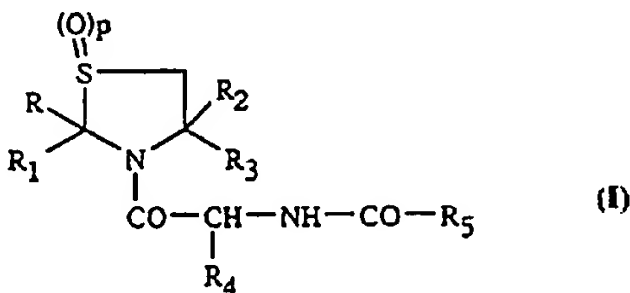
CT

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>C07K 5/06, C07D 277/06, A61K 37/02, 31/425</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/15955</b> (43) Date de publication internationale: 21 juillet 1994 (21.07.94)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00007 (22) Date de dépôt international: 3 janvier 1994 (03.01.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/00076 7 janvier 1993 (07.01.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR]; 13, villa de Malleville, F-95880 Enghien-les-Bains (FR). MANFRE, Franco [FR/FR]; 3, place Chateaubriand, F-94450 Limeil-Brévannes (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>

(54) Title: THIAZOLIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND DRUGS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE THIAZOLIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT



## (57) Abstract

Derivatives of formula (I), their salts, the preparation of said derivatives and drugs containing same. The compounds of formula (I) have interesting pharmacological properties. Said compounds have a high affinity for cholecystokinin (CCK) and gastrin receptors and are therefore useful in the treatment and prevention of CCK and gastrin-related disorders affecting the nervous system and gastrointestinal tract.

## (57) Abrégé

Dérivés de formule (I), leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant. Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

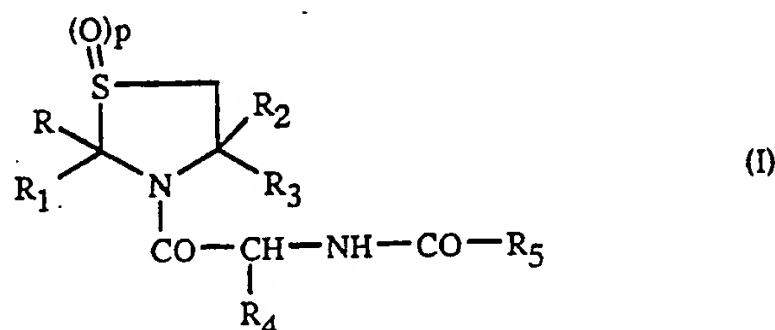
### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES DE THIAZOLIDINE. LEUR PREPARATION  
ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphenylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphtylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo-2 pipéridyle, quinuclidinyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle, phényle ou trifluorométhoxy,

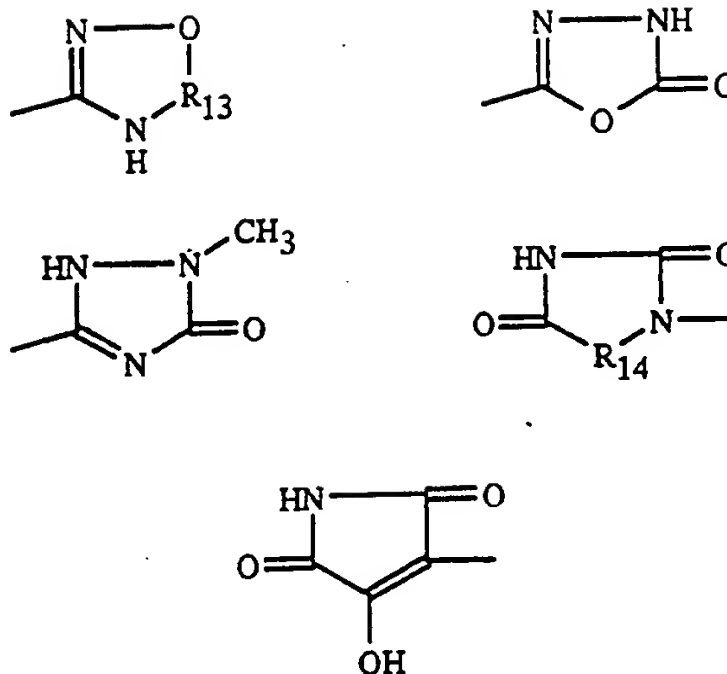
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy,

R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $-(CH_2)_m-O-CO-R''_6$ ,  $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$  ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

5 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy,

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R<sub>5</sub> représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxylaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, --alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, 15 -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -CO-NH-CO-R<sub>11</sub>, 20 -CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOH, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>12</sub>, -CO-NH-R<sub>12</sub>,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

- 5 R\*<sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 10 R<sub>8</sub> représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 15 ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocyclé mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- 20 R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R<sub>10</sub> représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

5 ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant  
4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éven-  
tuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

10 R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les  
radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R<sub>12</sub> représente un radical tétrazolyl-5,

R<sub>13</sub> représente C=O ou S=O,

R<sub>14</sub> représente O ou C=O,

p est égal à 0, 1 ou 2,

15 n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

20 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou al-  
koxyalkylène

étant entendu que n est différent de 0 lorsque R et R<sub>3</sub> représentent chacun  
un atome d'hydrogène et R<sub>1</sub> représente un radical pyridyle éventuellement  
substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiènyle éventuellement substitué par un  
25 ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyle éventuellement substitué par un ou  
plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plu-  
sieurs radicaux alkyle, indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs

radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy.

- 5 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes
- 10 de carbone.

Lorsque R représente un radical alkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical isopropényle.

Lorsque R représente un radical cycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical cyclohexyle.

- 15 Lorsque R représente un radical cycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical tétrahydrophényle, cyclopentadiène ou dihydrophényle.

Lorsque R représente un radical polycycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical norbornyle ou adamantyle.

- 20 Lorsque R représente un radical polycycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical norbornènyle.

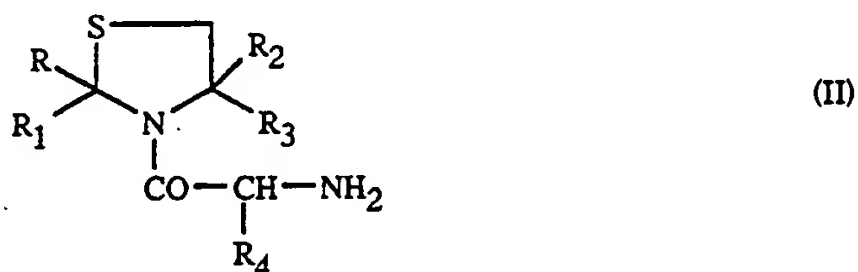
Lorsque R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou un cycle tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine.

- 25 Lorsque R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidiny-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indoliny-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.

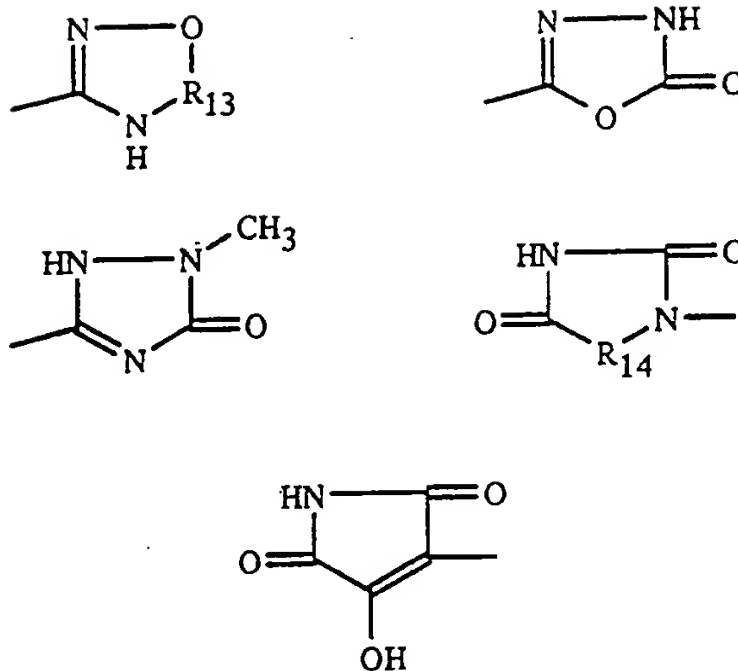


Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Ces isomères font également partie de l'invention.

- Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué peuvent être préparés par action d'un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



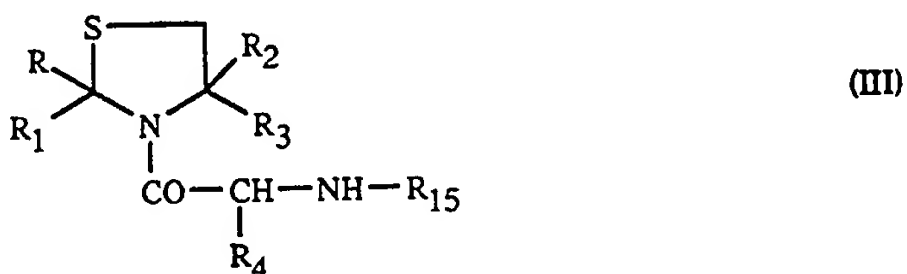
- dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxylaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO<sub>3</sub>H, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, -alk-SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -CO-NH-CO-R<sub>11</sub>, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOH, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>12</sub>, -CO-NH-R<sub>12</sub>, diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5 ou



Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple) ou un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple) ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Le dérivé réactif de l'acide carbamique peut être obtenu dans les mêmes conditions de solvant et de température.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par déprotection d'un dérivé de formule :



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>15</sub> représente un groupe protecteur tel que tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

Lorsque R<sub>15</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyle, cette déprotection s'effectue, de préférence, au moyen d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane

par exemple), à une température comprise entre 15 et 40°C. Lorsque R<sub>15</sub> représente un radical benzyloxycarbonyle cette déprotection s'effectue de préférence par hydrogénation au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium, en présence de palladium sur charbon, au sein d'un solvant inerte  
 5 tel que l'acétate d'éthyle ou le méthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy ou cycloalkylalkyloxy peuvent être obtenus par action d'un dérivé de  
 10 formule :



dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>2</sub> a les mêmes significations que précédemment, sur un acide de formule :



15

dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme dans la formule (I) et R<sub>15</sub> est défini comme dans la formule (III).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré, en présence d'un agent de  
 20 condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide par exemple) ou un chloroformiate d'alkyle, à une température comprise entre 10 et 40°C.

Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus selon les méthodes habituelles de protection des acides aminés.

25 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy ou alcoxy peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé de formule :



- 5 dans laquelle R<sub>3</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy ou alcoxy ou un sel d'un tel composé.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool ou un solvant chloré, à la température d'ébullition du milieu réactionnel, éventuellement en présence d'une trialkylamine lorsque le composé (VI) est sous forme de sel ou par adaptation de la méthode décrite par J. C. SHEEMAN et coll., J. Am. Chem. Soc., 80, 1158 (1958).

Les dérivés de formule (VII) pour lesquels R<sub>3</sub> n'est pas un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par O. W. GRIFFITH, J. Biol. Chem., 1591-1598 (1983).

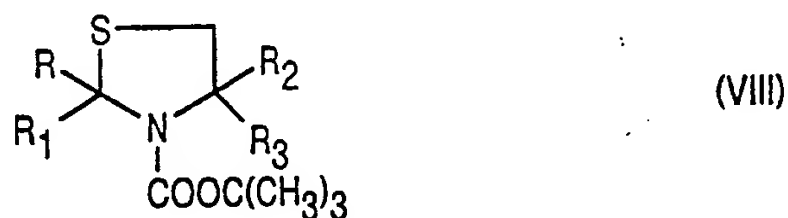
- 15 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R n'est pas insaturé, R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy peuvent être obtenus par estérification des dérivés correspondants pour lesquels R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy.

- 20 Cette estérification s'effectue au moyen d'un alcool R<sub>16</sub>-OH dans lequel R<sub>16</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, en milieu acide, à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

- 25 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R n'est pas insaturé et est différent de benzyle ou benzhydryle, R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical tert-butoxy, peuvent être obtenus par action d'isobutène sur un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.

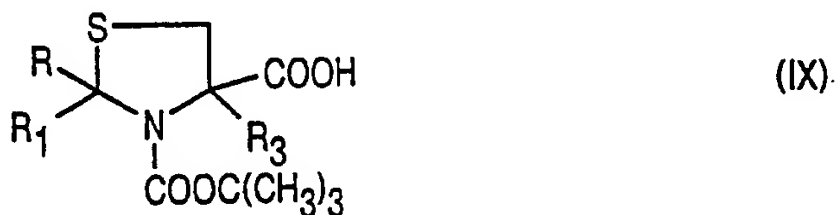
Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy (excepté méthoxy ou éthoxy), cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy peuvent également être obtenus par déprotection d'un dérivé de formule :



dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule  
 10 (IV) et R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy (excepté méthoxy ou éthoxy), cycloalkyloxy ou cycloalkylalkyloxy.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, au moyen d'iodotriméthylsilane, à une température comprise entre  
 15 15°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (VIII) peuvent être obtenus par estérification d'un acide de formule :



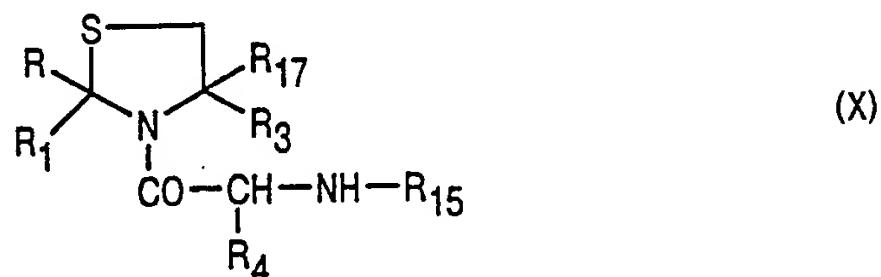
dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule  
 20 (IV).

Cette estérification s'effectue au moyen d'un alcool, en présence de chlorure de tosyle, au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0 et 25°C.

Les acides de formule (IX) peuvent être obtenus par action de dicarbonate de ditert-butyle sur un dérivé de formule (IV) dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (IV), R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ , n est égal à 0 et R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy.

- 5 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'eau, le dioxanne ou un mélange de ces solvants, en présence d'un carbonate de métal alcalin, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical  $-(CH_2)_m-O-CO-R''_6$  peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



10

- dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (III) et R<sub>17</sub> représente un radical  $-(CH_2)_m-OH$ , avec un halogénure de formule Hal-CO-R''<sub>6</sub> dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R''<sub>6</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>15</sub> représente un groupe protecteur tel que tert-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl.
- 15

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, en présence d'une trialkylamine, à une température voisine de 25°C ou éventuellement en présence d'hydruure de sodium dans le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 25°C

- 20 Les dérivés de formule (X) pour lesquels R<sub>17</sub> représente un radical  $-(CH_2)_m-OH$  peuvent être obtenus à partir des dérivés de formule (III) correspondants pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ , n est égal à 0 ou 1 et R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy selon la technique décrite par K. SOAI et coll., Synth. Comm., 12, 463 (1982) qui consiste à faire réagir
- 25 le borohydruure de sodium sur un dérivé de formule (III) correspondant.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte et de préférence au sein d'un mélange de tert-butanol et de méthanol, à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

5 Les composés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_m-O-CO-R^*6$ ,  $R^*6$  représente un radical  $-NR_9R_{10}$  et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène peuvent être également obtenus par réaction d'un composé de formule (X) dans laquelle  $R$ ,  $R_1$ , et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (III) et  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_m-OH$  avec un isocyanate de formule  $R_{10}NCO$  dans laquelle  $R_{10}$  a les mêmes significations  
10 que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C et éventuellement en présence d'un méthylate alcalin (sodium ou lithium par exemple).

15 Les isocyanates sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par R. RICHTER et coll., The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives, S. PATAI, part 2, Wiley New York (1977) et dans les exemples.

20 Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$  peuvent être obtenus par action d'une amine  $HNR_9R_{10}$  dans laquelle  $R_9$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_m-O-SO_2-CH_3$ .

25 Cette réaction s'effectue généralement soit en présence d'un large excès d'amine, à une température comprise entre 0 et 10°C soit lorsque l'on utilise le chlorhydrate de l'amine, au sein d'un solvant chloré, en présence d'une trialkylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

30 Les dérivés de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_m-O-SO_2-CH_3$  peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé de formule (X) correspondant pour lequel  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_m-OH$  avec le chlorure de méthanesulfonyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile ou le chlorure de méthylène, en présence de triéthylamine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical alcoxy, cycloalcoxy ou cycloalkyloxy peuvent être obtenus par estérification des dérivés de formule (III) correspondants pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical hydroxy.

10 Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'un alcool  $R_{16}-OH$  dans lequel  $R_{16}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkyloxy, en présence de chlorure de tosyle, au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0 et 25°C, soit lorsque  $R_{15}$  représente un radical benzyloxycarbonyle en milieu acide, à la température d'ébullition du mélange  
15 réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical hydroxy,  $R_{15}$  représente un radical benzyloxycarbonyle et  $n$  est égal à 1 ou 2 peuvent être obtenus par hydrolyse d'un dérivé de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  
20  $-(CH_2)_n-CN$ .

Cette réaction se fait au moyen d'un acide tel que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les dérivés de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CN$  et  $n$  est égal à 1 ou 2 peuvent être obtenus par action de cyanure de potassium sur un dérivé de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente  
25 un radical  $-(CH_2)_m-O-SO_2-CH_3$ .

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 25 et 100°C.

30 Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical phényle peuvent être obtenus



par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical alcoxy avec le bromure de phénylmagnésium.

5 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique, à une température comprise entre  $-70^\circ C$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

10 Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R$  n'est pas insaturé,  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical phényle et  $n$  est égal à 1 ou 2 peuvent également être obtenus par hydrolyse d'un dérivé correspondant de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_n-C(=NH)-C_6H_5$  dans lequel  $n$  est égal à 1 ou 2.

Cette réaction s'effectue généralement en milieu acide (acide chlorhydrique 3N par exemple) à une température comprise entre  $25^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 Les dérivés de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_n-C(=NH)-C_6H_5$  peuvent être obtenus par action de phényllithium sur un dérivé correspondant de formule (X) dans laquelle  $R_{17}$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CN$ .

20 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique, à une température comprise entre 0 et  $25^\circ C$ .

25 Les composés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical oxazolinyle éventuellement substitué peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $n$  est égal à 0 et  $R_6$  représente un radical hydroxy, sur l'amino-2 éthanol éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le toluène en éliminant l'eau formée, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical hydroxy et  $n$  est égal à 0 peuvent être obtenus par saponification d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel  $R_6$  représente un radical alcoxy.

- 5            Cette réaction s'effectue au sein de solvants inertes tels que le tétrahydrofuranne, le méthanol ou le dioxane et de l'eau, en présence d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydroxyde de lithium, à une température comprise entre 0 et 25°C.

- 10           Les composés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente un radical alkyl-3 oxadiazolyle peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $n$  est égal à 0 et  $R_6$  représente un radical alcoxy sur une alkylamidoxime.

- 15           Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'hydruure de sodium, à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 20           Les dérivés de formule (III) pour lesquels  $R_2$  représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical  $-NR_9R_{10}$  peuvent être préparés par réaction d'un dérivé correspondant de formule (III) dans laquelle  $R_2$  représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$  et  $R_6$  représente un radical hydroxy ou un dérivé réactif de cet acide avec une amine  $HN-R_9R_{10}$ .

- 25           Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 30           Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange  
5 de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

10 Les anilines éventuellement substituées sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par R. SCHRÖTER, Methoden der organischen Chemie, Houben Weil, Band XI/1, p 360; G.J. ESSELEN et coll., J. Am. Chem. Soc., 36, 322 (1914); G. ADRIANT et coll., Bull. Soc. Chim. FR, 1511 (1970); W.A. JACOBS et coll., J.  
15 Am. Chem. Soc., 39, 2418 (1917) et J. Am. Chem. Soc., 39, 1435 (1917) et dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halo-  
20 gène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxycaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX,  
25 -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (II), sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou  
30 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxycaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX,

-CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

Les phénylisocyanates sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par R. RICHTER et coll., The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives, S. PATAL, part 2, Wiley New York (1977) et dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué, naphthyle, indolyle, quinolyle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un acide de formule HOOC-R<sub>5</sub> dans laquelle R<sub>5</sub> a les mêmes significations que précédemment ou un dérivé réactif de cet acide.

Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de

reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

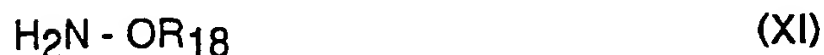
- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH, -CH=CH-COOH, -CO-COOH, -S-alk-COOH, -SO-alk-COOH, -SO<sub>2</sub>-alk-COOH, -C(=NOH)-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOH ou -CX=N-O-alk-COOH et/ou R<sub>2</sub>
- 10 représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH peuvent également être préparés par hydrolyse ou, selon le cas, hydrogénolyse des esters de formule (I) correspondants.

- Lorsque l'on utilise les esters d'alkyle ou de phénylalkyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'une base telle que la soude,
- 15 la potasse ou l'hydroxyde de lithium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le méthanol, le dioxanne, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et 40°C. Lorsque l'on utilise un ester de triméthylsilyléthyle, il est avantageux d'opérer au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, au moyen d'un fluorure tel que le
- 20 fluorure de tétrabutylammonium, à une température comprise entre 10 et 40°C. Lorsque l'on utilise des esters de phénylalkyle, il est peut être aussi avantageux d'effectuer une hydrogénolyse au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans un solvant tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle. Lorsqu'on
- 25 utilise des esters de tert-butyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique.

Les esters de triméthylsilyléthyle peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par H. GERLACH, *Helv. Chim. Acta*, 60, 3039 (1977).

- 30 Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical hydroxyiminoalkyle ou alcoxyiminoalkyle peuvent également être pré-

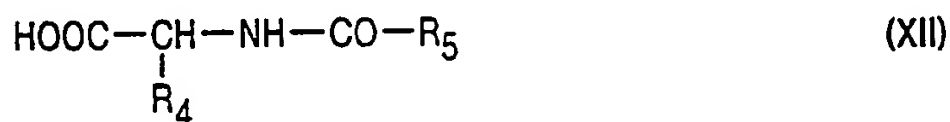
parés par action du dérivé acylé correspondant de formule (I) sur un dérivé de formule :



dans laquelle  $\text{R}_{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), l'eau ou un mélange de ces solvants, à la température d'ébullition du solvant et éventuellement en présence d'une base telle que la pyridine.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels  $p$  est égal à 0,  $\text{R}_2$  représente une chaîne  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}_6$ ,  $n$  est égal à 0,  $\text{R}_6$  représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy ou cycloalkylalkyloxy et  $\text{R}_5$  représente un radical phényle éventuellement substitué, naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-
- 15 coxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{alk}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{alk}'$ ,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ , trifluorométhylsulfonamido,  $-\text{alk}-\text{SO}_3\text{H}$  (sous forme de sel),  $-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOX}$ ,  $-\text{CO}-\text{COOX}$ ,  $-\text{S}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{SO}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{alk}'-\text{COOX}$ ,  $-\text{CX}=\text{N}-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,
- 20  $-\text{alk}-\text{COOX}$  ou  $-\text{alk}'-\text{COOX}$  dans lesquels  $\text{X}$  est différent d'un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IV) sur un acide de formule :



- 25 dans laquelle  $\text{R}_5$  a les mêmes significations que ci-dessus ou un dérivé réactif de cet acide et  $\text{R}_4$  a les mêmes significations que dans la formule (I).

- 30 Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide au sein d'un solvant tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré ou au moyen de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane à une température comprise entre  $10^\circ \text{C}$  et la température d'ébullition du solvant.

Les acides de formule (XII) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par J.R. JOHNSON et coll., J. Am. Chem. Soc., 69, 2370 (1947) ou pour les composés pour lesquels R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, trifluorométhylsulfonamido, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène, par action d'un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, trifluorométhylsulfonamido, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule :



dans laquelle R<sub>4</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement en solution aqueuse en présence d'une base telle qu'un bicarbonate de métal alcalin ou dans le dioxanne aqueux, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 0 et R représente un radical cycloalkyle saturé ou un radical polycycloalkyle saturé peuvent être préparés par hydrogénation d'un dérivé insaturé correspondant de formule (I).

Cette réaction s'effectue au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium, en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle, à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels p est égal à 1 ou 2 peuvent être préparés par oxydation des composés de formule (I) correspondants pour lesquels p est égal à 0, étant entendu que les autres radicaux et les autres substituants sont choisis de telle manière qu'ils soient insensibles aux conditions de la réaction.

Cette oxydation s'effectue généralement au moyen d'oxone<sup>R</sup> (peroxymonosulfate de potassium) commercialisé par Aldrich, au sein d'un alcool tel que le méthanol ou un mélange méthanol-eau, à une température voisine de 25°C.

Il est entendu pour l'homme de métier que, la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire afin d'éviter des réactions secondaires d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amine, alcool, acide, cétone tels que ceux décrits par T. W. GREENE, protective groups in organic synthesis, John Wiley and Sons, New York. Par exemple les fonctions amine peuvent être bloquées sous forme de carbamates de tert-butyle ou de méthyle puis régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou de carbamates de benzyle puis régénérées par hydrogénation après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions alcool peuvent par exemple être bloquées sous forme de benzoate puis régénérées par hydrolyse en milieu alcalin après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions cétone peuvent être bloquées sous forme de dioxolanne-1,3 puis régénérées au moyen de d'un mélange acide chlorhydrique-acide acétique.

Les énantiomères des composés de formule (I) contenant au moins un site asymétrique peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.



Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions.

5 Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

10 Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinotereuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

15 Ces sels font également partie de l'invention.

20 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylènebis- $\beta$ -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- $\beta$ -phénylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

25 Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

30 C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de

la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage  
5 aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et comme constricteur de la pupille de l'oeil.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. En outre, ils peuvent avoir un effet analgésique propre.

10 Par ailleurs, les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs CCK modifient les capacités de mémorisation. En conséquence, ces composés peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll. (J.  
15 Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)) au niveau du cortex cérébral et au niveau du pancréas.

Dans ces tests, la  $CI_{50}$  des composés de formule (I) est généralement inférieure ou égale à 1000 nM.

Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de  
20 la gastrine dans le tractus gastrointestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989); REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD et coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)).

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur  
25  $DL_{50}$  est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et  
30 éventuellement monoinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle, phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, -alk-COOX et carboxy, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical alkyle, -alk-COOX ou carboxy.

D'un intérêt particulier sont les composés suivants :

- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- 10 - {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- 15 - acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R),
- 20 - acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 (norbornyl-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 [(norbornène-5 yl)-2-(RS)]-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R),
- 25 - acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3-(4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S),
- 30 - {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(4R),

- {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R, 4R),
- 5 - {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R),
- acide {[ (carboxy-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4RS))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S),
- leurs isomères, les mélanges de leurs isomères et leurs sels.

10 Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

#### EXEMPLE 1

Dans un ballon contenant 2,0 g de {[ (tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A), 1,7 g de formiate d'ammonium et 2,0 g de palladium sur charbon à 10%, on ajoute lentement sous atmosphère inerte 30 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis refroidi à une température voisine de 25°C. Le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. La phase aqueuse est amenée à pH 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N. Le produit précipité est séparé par filtration, lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi, 1,0 g d'acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (isomère A) fondant à 115°C;  $[\alpha]_D^{25} = -32,9^\circ \pm 1,2^\circ$  (C% = 1,2; DMF).

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD). On observe un mélange de deux rotamères dans les proportions 75/25. 0,70 à 2,00 (mt, 11H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du cyclohexyl), 1,38 et 1,47 (2s, 9H en totalité, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,34 (d, J = 6,5 Hz, S-CH<sub>2</sub>- du rotamère majoritaire), 3,07 et 3,49 (2 mt, -S-CH<sub>2</sub>- du rotamère minoritaire), 3,47 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-COO-), 4,00 et 4,10 (2 AB, J = 17,0 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,69 (t, J = 8,5 Hz, N-CH-CO- du rotamère minoritaire), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, -N-CH-S du rotamère minoritaire),

5,09 (t, J = 6,5 Hz, N-CH-CO- du rotamère majoritaire), 5,24 (d, J = 9,5 Hz, N-CH-S du rotamère majoritaire), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, H en position 4 de Ar-NH-CO- du rotamère majoritaire), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, H en position 4 de Ar-NH-CO- du rotamère minoritaire), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,15 à 7,45 (mt, 2H de Ar-NH-CO-).

10 A Le [[(tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,38 g d'(amino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) dans 25 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on ajoute à une température voisine de 25°C, 1,1 g d'isocya-  
15 nato-3 phénylacétate de benzyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à une température voisine de 25 °C puis concentré à sec sous pression réduite à 35°C. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acé-  
15 tate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 2,1 g de [[(tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazo-  
lidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ulté-  
20 rieures.

25 B L'(amino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,14 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thia-  
zolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) dans 25 cm<sup>3</sup> de chloro-  
25 forme, on ajoute goutte à goutte 0,8 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane à une tempé-  
rature voisine de 25°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et extraite par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> de chloro-  
forme. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par  
30 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,38 g d'(amino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thia-

zolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5     C Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 10,6 g de cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) et de 6,8 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane maintenu à une température voisine de 0°C, on ajoute en 30 minutes une solution de 8,0 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est amené à une température voisine de 25°C, puis est agité pendant 16 heures. Le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (98/2 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 9,7 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

20     D Le cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, refroidie à une température voisine de 5°C, de 12,4 g d'acide cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) dans 125 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on ajoute goutte à goutte 3,0 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est saturé par de l'isobutène pendant 2 heures en maintenant la température du milieu réactionnel au voisinage de 5°C. Après retour à une température voisine de 20°C, l'agitation est poursuivie pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est traité par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 10,6 g de cyclohexyl-2

thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 E L'acide cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 7,26 g de L-cystéine dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute à une température voisine de 50°C, 7,0 g de cyclohexylcarboxaldéhyde. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, le produit insoluble est séparé par filtration et lavé successivement par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi 10 12,4 g d'acide cyclohexyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) fondant à 248°C.

15 E L'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 0,5 g de charbon dans un mélange de 2,6 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de trichlorométhyle et de 75 cm<sup>3</sup> de toluène, on ajoute en 15 minutes à une température voisine de -30°C, une solution de 5,0 g d'amino-3 phénylacétate de benzyle dans 40 cm<sup>3</sup> de toluène. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est dégazé par barbotage 20 d'azote; le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 6,0 g isocyanato-3 phénylacétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 G L'amino-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à un mélange de 28 g de nitro-3 phénylacétate de benzyle dans 125 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1300 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 265 g de chlorure d'ammonium et 130 g de zinc en poudre. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure puis refroidi à une température voisine de 10°C. Les sels insolubles sont séparés par filtration et le filtrat est extrait par 3 fois 30 500 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques collectées sont lavées successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On obtient ainsi, après séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite, 20,5 g

d'amino-3 phénylacétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 5 H Le nitro-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant 21,0 g d'acide nitro-3 phénylacétique et 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide dans 200 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, on ajoute lentement 10,3 cm<sup>3</sup> de dichlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 12,5 g d'alcool benzylique. L'agitation est poursuivie 12 heures à cette même température, puis le milieu réactionnel est lavé successivement par 2 fois 10 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique collectée est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 15 (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 28,0 g de nitro-3 phénylacétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

## EXEMPLE 2

- 20 On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 3,4 g d' (amino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 1,3 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit 25 attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, après cristallisation dans l'oxyde de diéthyle, 0,34 g de [(méthyl-3 phényle)-3 uréido]-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) fondant à 104°C;  $[\alpha]_D^{25} = -107,3^\circ \pm 1,5^\circ$  (C% = 0,61; CH<sub>3</sub>OH).

- 30 RMN (250 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub>, 403 K). 1,55 (1s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,90 (dd, J = 14,0 et 8,5 Hz, 1H, 1H du Ph-CH<sub>2</sub>), 3,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,53 (dd, J = 14,0 et 4,0 Hz, 1H, 1H du Ph-CH<sub>2</sub>), 3,95 et 4,05 (2dd, J = 17,5 Hz et 5,0 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 5,02 (t, J = 7,0 Hz,



1H, -N-CH-CO-), 5,52 (dd, J = 8,5 Hz et 4,0 Hz, 1H, N-CH-S-), 6,24 (t, J = 5,0 Hz, 1H, -NH-CO-), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,15 à 7,40 (mt, 7H, Ph du benzyl et 2H de Ar-NH-CO-), 8,38 (s large, 1H, H de -CO-NH-Ar).

- 5    **A** L'(amino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 8,50 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 2,84 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 6,3 g d'(amino-2 acétyl)-3  
10 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- B** Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 25,7 g de benzyl -2 thiazolidine-  
15 carboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R), de 13,9 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 16,3 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (99/1 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec  
20 sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 12,1 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une meringue crème utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- C** Le benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R) peut être  
25 préparé de la manière suivante : à une solution de 30,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) dans 250 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on introduit lentement 11,8 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane à une température voisine de 25°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure, puis on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase or-  
30 ganique est séparée et la phase aqueuse est extraite par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène-carbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à

sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 25,0 g de benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 D Le tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4' de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé de la manière suivante : à une solution d'acide tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (isomère A) et de 29,5 g de chlorure de paratoluènesulfonyle dans 230 cm<sup>3</sup> de pyridine refroidie à une température voisine de 5°C, on ajoute 11,6 g de tert-butanol. Après retour à une température voisine de 10 25°C, le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures, puis concentré sous pression réduite à 50°C. Le résidu est repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'une 15 solution aqueuse saturée de chlorure de sodium; puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (50/50 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On 20 obtient ainsi 30,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E L'acide tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (isomère A) peut être préparé de la manière suivante: à une solution de 25 40,0 g d'acide benzyl-2 thiazolidine carboxylique-4 (2RS,4R) dans 360 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 0,5N et 230 cm<sup>3</sup> de dioxanne on ajoute, à une température voisine de 5°C, une solution de 39,4 g de dicarbonate de ditert-butyle dans 40 cm<sup>3</sup> de dioxanne. Après retour à une température voisine de 25°C le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures puis concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 30 300 cm<sup>3</sup> d'eau, acidifié à pH voisin de 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N et extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavés par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de ma-

gnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 51,6 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (isomère A) sous forme de cristaux jaune clair fondant à 156°C.

5 E L'acide benzyl-2 thiazolidine carboxylique-4-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 53,7 g de L-cystéine et de 56,5 g de phénylacétaldéhyde. On obtient ainsi 75,8 g d'acide benzyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) fondant à 200 °C.

### EXEMPLE 3

10 On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 2,58 g de {[(tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A), de 1,6 g de formiate d'ammonium et de 1,3 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 1,06 g d'acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (isomère A) fondant à 110°C;  
15  $[\alpha]_D^{25} = -89,0^\circ \pm 1,6^\circ$  (C% = 0,51; méthanol).

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO  $D_6$  + 2 gouttes de  $CD_3COOD$ , 393 K).  
1,55 (1s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ), 2,92 (dd,  $J = 14,0$  et  $9,5$  Hz, 1H, 1H du  $Ph-CH_2$ ),  
3,38 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $S-CH_2$ -), 3,50 (s, 2H,  $Ar-CH_2-COO$ -), 3,53 (dd,  $J =$   
14,0 et 4,5 Hz, 1H, 1H du  $Ph-CH_2$ ), 3,95 et 4,05 (2d,  $J = 17,0$  Hz, 2H,  
20  $N-CH_2-CO$ -), 5,02 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $-N-CH-CO$ -), 5,50 (dd,  $J = 9,5$  et  $4,5$  Hz,  
1H,  $N-CH-S$ -), 6,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H en position 4 de  $Ar-NH-CO$ ), 7,17  
(t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H en position 5 de  $Ar-NH-CO$ -), 7,20 à 7,40 (mt, 7H, Ph du  
benzyl et 2H de  $Ar-NH-CO$ -).

25 Le {[(tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,8 g d'(amino-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 2,22 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate  
30 d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, après battage dans l'hexane, 2,82 g de {[(tert-butoxycarbonyl-4

benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

#### EXEMPLE 4

- 5 A une solution de 0,82 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(2R,4R) dans 8 cm<sup>3</sup> d'un mélange eau-méthanol (30/70 en volumes) on ajoute, à une température voisine de 25°C, 0,10 g d'hydroxyde de potassium. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température
- 10 voisine de 25°C, puis concentré de moitié environ sous pression réduite. La solution obtenue est diluée avec 40 cm<sup>3</sup> d'eau, lavée par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, puis amenée à un pH voisin de 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N et extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont successivement lavées par
- 15 20 cm<sup>3</sup> d'eau, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et
- 20 concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 0,31 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R) sous forme d'un produit amorphe.

- RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub>, 393 K). On observe le mélange des
- 25 deux diastéréoisomères dans les proportions 50/50. 1,10 à 1,50 et de 1,80 à 2,30 (mt, 7H, -CH= et -CH<sub>2</sub>- du tétrahydro-1,2,5,6 phényl), 1,47 et 1,49 (2s, 9H en totalité, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,25 à 3,45 (mt, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,45 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-COO-), 4,08 (mt, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 5,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H, -N-CH-CO-), 5,32 (mt, 1H, N-CH-S-), 5,62 (mt, 2H, -CH=CH- du tétrahydro-1,2,5,6 phényl), 6,22 (t, J = 5,5 Hz, 1H, NH-CO-), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,25 à 7,35 (mt, 2H de Ar-NH-CO-), 8,45 (s large, 1H, 1H de -CO-NH-Ar).
- 30

A Le {[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phénylacétate de méthyle-(2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,18 g d' (amino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 1,34 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (80/20 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,15 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 phénylacétate de méthyle-(2R,4R) sous forme d'une huile épaisse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

B L'(amino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 2,28 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 0,78 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 2,18 g d'(amino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 4,4 g de (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R), de 2,28 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 2,68 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (75/25 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 2,32 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2C mais à partir de 8,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (2R,4R) et de 3,57 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 4,43 g de (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2D mais à partir de : 25,5 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique (2R, 4R), de 15,5 g de chlorure de paratoluènesulfonyle et de 6,1 g de tert-butanol. On obtient ainsi 15,2 g de tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (2R,4R) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E L'acide tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique (2R, 4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2E mais à partir de 16,7 g d'acide (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique (2RS, 4R), de 160 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 0,5 N et de 17,3 g de dicarbonate de ditert-butyle. On obtient ainsi 24,6 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique (2R, 4R) utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

G L'acide tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique-4 (2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 12,1g de L-cystéine et de 11,0 g de tétrahydro-1,2,3,6 benzaldéhyde. On obtient ainsi 18,7 g d'acide tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylique-4 (2RS,4R) fondant à 236°C.

H L'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1F mais à partir de 1 g de charbon, de 6 cm<sup>3</sup> de diphosgène et de 8,25 g d'amino-3 phénylacétate de méthyle. On

obtient ainsi 9,3 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle sous forme d'un liquide jaune conservé sous argon et utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

- 5 I L'amino-3 phénylacétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : dans un monocol purgé à l'azote on introduit successivement 3,1 g de palladium à 5% sur charbon et une solution de 60,0 g de nitro-3 phénylacétate de méthyle dans 870 cm<sup>3</sup> de méthanol. La suspension est agitée pendant 4 heures sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa) à une température voisine de 25°C. Le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 51,0 g d'amino-3  
10 phénylacétate de méthyle sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le nitro-3 phénylacétate de méthyle peut être préparé selon la méthode décrite par M. Segers et A. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Belg., 64, 87 (1955).

## 15 EXEMPLE 5

- On opère comme à l'exemple 4 mais à partir de 0,27 g de  
{[[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2  
éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) et de 0,033 g d'hydroxyde de potassium. On obtient ainsi 0,09 g d'acide  
20 {[[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2  
éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (mélange d'isomères A et B) sous forme d'un produit blanc amorphe.

- RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 393 K).  
0,60 à 2,90 (mt, 7H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du norbornényl), 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  
25 3,25 à 3,55 (mt, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,50 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-COO-), 3,95 et 4,13 (2d, J = 17,0 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,96 (d, J = 11,0 Hz, 1H, -N-CH-S-), 5,02 (dd, J = 8,0 et 6,0 Hz, 1H, -N-CH-CO-) 6,23 (mt, 2H, -CH=CH- du norbornényl), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,20 à 7,40 (mt, 2H de Ar-NH-CO-).

## 30 EXEMPLE 6



On opère comme à l'exemple 1A mais à partir de 0,9 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) et de 0,57 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant :  
5 acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,4 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phénylacétate de méthyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) sous forme d'un produit amorphe.

- 10 RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO  $D_6$ , 393 K). 0,50 à 2,90 (mt, 7H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du norbornényl), 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,20 à 3,60 (mt, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,60 (s, 5H, Ar-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 3,90 et 4,10 (2dd, J = 17,0 et 5,5 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,92 (d, J = 11,5 Hz, 1H, -N-CH-S-), 5,12 (dd, J = 8,0 et 6,0 Hz, 1H, -N-CH-CO-) 6,20 (mt, 2H, -CH=CH- du norbornényl), 6,42 (t, J = 5,5  
15 Hz, 1H NH-CO-), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,20 à 7,40 (mt, 2H de Ar-NH-CO-), 8 86 (s large, 1H, -CO-NH-Ar).

- L'amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 0,95 g de  
20 (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) et de 0,32 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,7 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R)  
25 (mélange d'isomères A et B) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à  
30 partir de 2,3 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B), de 1,4 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 1,68 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromato-



phie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,5 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2C mais à partir de 3,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (4R) (mélange d'isomères A et B) et de 1,24 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 2,3 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (4R) (mélange d'isomères A et B) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2D mais à partir de 46,0 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères), de 26,6 g de chlorure de paratoluènesulfonyle et de 10,5 g de tert-butanol. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 40,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (4R) (mélange d'isomères A,B,C et D) sous forme d'une huile orangée. Une deuxième chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (5/95 en volumes)] réalisée sur 6,0 g de ce mélange permet d'isoler 0,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères A et B) (premiers produits d'élution) et 3,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'huiles jaunes utilisées telles quelles dans les synthèses ultérieures.

- L'acide tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2E mais à partir de 40,0 g d'acide [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères), de 360 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 0,5 N et de 39,0 g de dicarbonate de ditert-butyle. On obtient ainsi 46,0 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères) utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.
- 5
- 10 L'acide [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 23,0 g de L-cystéine et de 25,0 g de (norbornène-5 yl)-2-carboxaldéhyde-(RS) (mélanges d'isomères endo et exo). On obtient ainsi 40,0 g d'acide [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylique-4-(4R) (mélange d'isomères) fondant à 220°C et utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.
- 15

#### EXEMPLE 7

- On opère comme à l'exemple 4 mais à partir de 0,6 g de {[[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) et de 0,074 g d'hydroxyde de potassium. On obtient ainsi 0,03 g d'acide {[[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'un produit blanc amorphe.
- 20
- 25 RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 393 K). de 1,00 à 1,90 et de 2,20 à 2,9 (mt, 7H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du norbornényl), 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,42 (AB, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,48 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-COO), 4,02 (mt, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H, -N-CH-CO-), 5,30 (mt, 1H, -N-CH-S-), de 6,00 à 6,40 (mt, 2H, -CH=CH- du norbornényl), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,20 à 7,40 (mt, 2H de Ar-NH-CO-).
- 30

Le {{{tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 0,77 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2  
5 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) et de 0,57 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,6 g de  
10 {{{tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4  
15 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 1,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) et de 0,36 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,77 g d'(amino-2 acétyl)-3  
20 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) peut  
25 être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 2,8 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D), de 1,75 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 2,0 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (35/65 en volumes)].  
30 Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 2,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazoli-

dinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2C mais à partir de 4,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle (4R) (mélange d'isomères C et D) et de 4,2 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 2,8 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### EXEMPLE 8

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,2 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (mélange d'isomères C et D), de 0,13 g de formiate d'ammonium et de 0,2 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,07 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (norbornyl-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'un produit blanc fondant à 115°C.

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD). On observe un mélange de rotamères et d'isomères. de 1,00 à 2,50 (mt, 11H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du norbornyl), 1,35 à 1,50 (mt, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,10 à 3,50 (mt, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,50 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-COO), 3,80 à 4,30 (mt, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), de 4,70 à 5,20 (mt, 1H, -N-CH-CO-), 5,10 à 5,70 (mt, 1H, -N-CH-S-), de 6,80 à 6,95 (mt, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,30 à 7,45 (mt, 2H de Ar-NH-CO-)

Le {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 1,6 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) et de 1,26 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle. Le produit brut est purifié

par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-oxyde de diisopropyle (10/90 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,2 g de {[(tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (mélange d'isomères C et D) sous forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

### EXEMPLE 9

On opère comme à l'exemple 1A mais à partir de 0,35 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) et de 0,14 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (99/1 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 0,1 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 [(norbornène-5 yl)-2-(RS)]-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) sous forme d'un solide blanc fondant à 114°C.

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO  $D_6$  + 2 gouttes de  $CD_3COOD$ ). 0,40 à 1,90 et de 2,20 à 2,90 (mt, 7H, -CH- et -CH<sub>2</sub>- du norbornényle), 1,58 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,27 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,44 (AB, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,92 et 4,12 (2d, J = 17,0 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,93 (d, J = 11,5 Hz, 1H, -N-CH-S-), 5,12 (mt, 1H, -N-CH-CO-), 6,22 (mt, 2H, -CH=CH- du norbornényle), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,15 à 7,35 (mt, 2H de Ar-NH-CO-).

L'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) peut être préparé comme à l'exemple 1B mais à partir de 0,70 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) et de 0,23 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,35 g d'(amino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 4,75 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères), de 2,96 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 3,48 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,36 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) sous forme d'un produit amorphe jaune-orangé utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

Le [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2C mais à partir de 6,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) et de 2,41 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 4,75 g de [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (mélange d'isomères) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### EXEMPLE 10

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,57 g de {[(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A), de 0,50 g de formiate d'ammonium et de 0,5 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,07 g d'acide {(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amorphe.

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub>). 0,92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,48 (s, 9H, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), de 3,20 à 3,65 (mt, 2H, S-CH<sub>2</sub>-), 3,34 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>COO), 3,90 et 4,10 (2dd, J = 17,0 et 5,5 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-), 5,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H, -N-CH-CO-), 5,40 (s, 1H, -N-CH-S-), 6,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H, -N-CH-CO), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H en position 4 de Ar-NH-CO), 7,15 (t, J = 8,0 Hz,

1H, H en position 5 de Ar-NH-CO-), 7,20 à 7,30 (mt, 2H de Ar-NH-CO-), 8,90 (s, 1H, -CO-NH-Ar).

Le {[(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 0,9 g d'(amino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 1,18 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (10/90 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,81 g de {[(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de benzyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile épaisse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 L'(amino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé comme à l'exemple 1B mais à partir de 2,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 0,75 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,9 g d'(amino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 8,0 g de tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R), de 5,71 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 6,7 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 2,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1D mais à partir de 10,0 g d'acide tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylique-4 (2RS, 4R) en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de chloroforme, de 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et d'un excès d'isobutène. On obtient ainsi 13,0 g de tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'acide tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylique-4 (2RS, 4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 7,6 g de L-cystéine et de 5,17 g de pivalaldéhyde. On obtient ainsi 10,4 g d'acide tert-butyl-2 thiazolidinecarboxylique-4 (2RS, 4R) fondant à 184°C.

#### EXEMPLE 11

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 1,36 g de {[[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R) (isomère A), 0,9 g de formiate d'ammonium et 1,3 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,65 g d'acide {[[(tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3-(4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S) (isomère A) fondant à 102°C;  $[\alpha]_D^{25} = -1,1^\circ \pm 0,8^\circ$  (C% = 0,53; DMF).

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD). 0,90 (t, 3H : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,40 (mt, 7H : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> et -CH<sub>3</sub>), 1,50 [s, 9H : -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], de 1,50 à 2,15 (mt, 2H : -CH<sub>2</sub>-), de 3,20 à 3,50 (mt, 2H : -S-CH<sub>2</sub>-), 3,67 (q, 1H : Ar-CH-COO-), de 3,95 à 4,10 (mt, 2H : N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,97 (t, 1H : N-CH-CO-), 5,35 (dd, 1H : N-CH-S-), 6,25 (mf résiduel : -NH-CO-), 6,90 [d large, 1H : Ar (-H 5)], 7,19 [t, 1H : Ar (-H 5)], de 7,25 à 7,40 [mt, 2H : Ar (-H2 et -H6)], 8,50 (mf résiduel: Ar-NH-CO-).

A Le {[[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,4 g d'(amino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 2,3 g d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S).



Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (95/5 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 2,0 g de {[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3  
5 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

B L' (amino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à  
10 l'exemple 1B mais à partir de 10,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 4,0 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 5,9 g d'(amino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 C Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 25,0 g de butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R), de 12,3 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 14,4 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit  
20 brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (99/1 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 12,5 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'une meringue crème  
25 utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1D mais à partir de 50,0 g d'acide butyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) en suspension dans 650 cm<sup>3</sup> de chloroforme, de 13 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et  
30 d'un excès d'isobutène. On obtient ainsi 25,0 g de butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 E L'acide butyl-2 thiazolidine carboxylique-4-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 39,0 g de L-cystéine et de 30,1 g de valéraldéhyde. On obtient ainsi 52,4 g d'acide butyl-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) fondant à 195 °C et utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

10 E L'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé comme à l'exemple 1F mais à partir de 2,85 g d'(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S), de 1,48 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de trichlorométhyle et de 0,24 g de charbon. On obtient ainsi 3,1 g d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 G L'(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,0 g de (nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) dans un mélange de 35 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 300 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 75 g de chlorure d'ammonium et 37,0 g de zinc en poudre. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une heure puis refroidi à une température voisine de 0°C et filtré. Le filtrat est extrait par trois fois 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 6,7 g d'(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 H Le (nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant 9,75 g d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(S) et 0,5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl-formamide dans 100 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, on ajoute 4,72 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité pendant trois heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 5,4 g d'alcool benzylique. L'agitation est poursuivie 30 12 heures à cette même température puis le mélange réactionnel est lavé successivement par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont

réunies, lavées successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 11,5 g de (nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 | L'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé de la manière suivante : une solution de 21,5 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide-(S) dans un mélange de 450 cm<sup>3</sup> de dioxanne-1,4 et de 450 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique est chauffée à une température voisine de 80°C pendant cinq heures, puis agitée douze heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est  
15 concentré de moitié par évaporation sous pression réduite, dilué par addition de 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et extrait par deux fois 500 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par trois fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau puis 250 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous  
20 pression réduite. On obtient ainsi 14 g d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(S) sous forme d'un solide crème utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

25 ↓ Le (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide-(S) peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant 39,0 g d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(RS) et 0,5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl-formamide dans 400 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, on ajoute lentement 17,2 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité pendant trois heures à une température voisine de 20°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane et ajouté à  
30 une solution de 27,4 g de phényl-2 glycinol-(R) en maintenant la température du milieu réactionnel en dessous de 10°C. Le mélange réactionnel est agité pendant douze heures à une température voisine de 20°C puis est lavé successivement par 1000 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, deux fois 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 500 cm<sup>3</sup>

d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères obtenus sont séparés par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)].

- 5 Les fractions contenant chacun des deux diastéréoisomères sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 21,0 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide-(R) (premier produit d'élution) fondant à 135°C et 19,0 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide-(S) (deuxième produit d'élution) fondant à  
10 150°C.

L'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(RS) peut être préparé selon la méthode décrite par E. FELDER et coll. J. Med. Chem., 13, 559 (1970).

#### EXEMPLE 12

- On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 1,2 g d'(amino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de  
15 tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 0,53 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (95/5 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à  
20 40°C. On obtient ainsi 0,8 g de {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amorphe;  $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ \pm 1^\circ$  (C% = 0,53; DMF).

- RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO  $D_6$  + 2 gouttes de  $CD_3COOD$ , 373 K).  
0,90 (t, 3H :  $CH_3$ ), 1,38 (mt, 4H :  $-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 1,50 [s, 9H :  
25  $-COOC(CH_3)_3$ ], de 1,50 à 2,15 (mt, 2H :  $-CH_2-$ ), 2,30 (s, 3H : Ar- $CH_3$ ), de 3,15 à 3,50 (mt, 2H :  $-S-CH_2-$ ), de 3,90 à 4,10 (mt, 2H : N- $CH_2-CO-$ ), 4,95 (t, 1H :  $-CH-CO-$ ), 5,30 (dd, 1H : N- $CH-S-$ ), 6,25 (mf résiduel:  $-NH-CO-$ ), 6,75 [d large, 1H : Ar (-H 4)], 7,10 [t, 1H : Ar (-H 5)], de 7,15 à 7,25 [mt, 2H: Ar (-H 2 et -H 6)].

#### 30 EXEMPLE 13

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 1,18 g de [[(tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoate de benzyle-(4R) (isomère A), de 0,8 g de formiate d'ammonium et 1,2 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,25 g  
5 d'acide [[(tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amorphe;  $[\alpha]_D^{25} = -35,4^\circ \pm 1,0^\circ$  (C% = 0,52; DMF).

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO  $D_6$  + 2 gouttes de  $CD_3COOD$ , 373 K).  
0,92 (t, 3H :  $CH_3$ ), 1,40 (mt, 4H :  $-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 1,52 [s, 9H :  
10  $-COOC(CH_3)_3$ ], de 1,50 à 2,15 (mt, 2H :  $-CH_2-$ ), de 3,20 à 3,50 (mt, 2H :  $-S-CH_2-$ ), de 3,90 à 4,10 (mt, 2H :  $N-CH_2-CO-$ ), 4,95 (t, 1H :  $N-CH-CO-$ ), 5,32 (dd, 1H :  $N-CH-S-$ ), 6,30 (mf résiduel :  $-NH-CO-$ ), 7,35 [t, 1H : Ar (-H 5)], 7,52 et 7,62 [2d larges, 1H chacun : Ar (-H 4 et -H 6)], 8,05 [s large, 1H : Ar (-H 2)], 8,70 (mf résiduel : Ar-NH-CO-).

15 **A** Le [[(tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoate de benzyle-(4R) (isomère A) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,4 g d'(amino-2 acétyl)-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R) (isomère A) et de 2,3 g d'isocyanato-3 benzoate de benzyle. Le produit brut obtenu est  
20 purifié par chromatographie sur silice [éluant : oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (95/5 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,6 g de [[(tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoate de benzyle-(4R) (isomère A) sous forme d'un produit amor-  
25 phe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

#### EXEMPLE 14

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,51 g d' (amino-2 acétyl)-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R) et de 1,06 g d'isocyanate de  
30 méthyl-3 phényle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 1,74 g de [(méthyl-3 phé-

nyl)-3 uréido]-2 acétyl]-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidine-carboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R) sous forme d'un produit amorphe.

RMN (250 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub>, 350 K). On observe le mélange des deux diastéréoisomères 50/50, de 1,10 à 1,50 et de 1,80 à 2,30 (mt, 7H : CH- et -CH<sub>2</sub>- du tétrahydro-1,2,5,6 phényl), 1,47 et 1,49 [2s, 9H en totalité : -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2,25 (s, 3H : Ar-CH<sub>3</sub>), de 3,25 à 3,45 (mt, 2H : -S-CH<sub>2</sub>-), 4,08 (mt, 2H : N-CH<sub>2</sub>-CO-), 5,00 (t large, 1H : N-CH-CO-), 5,30 (mt, 1H : N-CH-S-), 5,66 (mt, 2H : -CH=CH- du tétrahydro-1,2,5,6 phényl), 6,75 [d large, 1H : Ar (-H 4)], 7,10 [t, 1H : Ar (-H 5)], de 7,15 à 7,25 [mt, 2H : Ar (-H 2 et -H 6)].

### EXEMPLE 15

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 1,36 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétate de benzyle-(2R, 4R), 0,44g de formiate d'ammonium et 0,6 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,25 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(2R, 4R) fondant à 128°C;  $[\alpha]_D^{25} = -26,2^\circ \pm 0,9^\circ$  (C% = 0,56; MeOH).

RMN (200 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 393 K) 1,60 [s, 9H : -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3,30 et 3,38 (2dd, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>-S-), 3,49 (s, 2H : Ar-CH<sub>2</sub>-COO-), de 3,60 à 3,75 et 3,86 (respectivement mf et d, 1H chacun : N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,95 (dd, 1H : N-CH-COO-), 6,08 (s, 1H : N-CH-S-), 6,14 (mf résiduel : -CO-NH-), 6,85 [d, 1H : Ar (-H 4)], 7,15 [t, 1H : Ar (-H 5)], de 7,20 à 7,35 [mt, 2H : Ar (-H 2 et -H 6)], de 7,20 à 7,60 et 8,09 (respectivement mt et d large, 8H et 1H : -H aromatiques), 8,40 (s large résiduel : -CO-NH-Ar).

Δ Le {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétate de benzyle-(2R, 4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 2,64 g d'(amino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 3,54 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlo-

5 rure de méthylène-acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,87 g de {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phénylacétate de benzyle-(2R, 4R) sous forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

10 B L' (amino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 4,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 1,43 cm<sup>3</sup> d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 3,9 g d'(amino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 C Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 5,44 g de (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R), de 2,8 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 acétique et de 3,3 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes)].  
20 Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 4,42 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une meringue blanche utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.  
25

30 D Le (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1D mais à partir de 6,0 g d'acide (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) en suspension dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme, 3 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et d'un excès d'isobutène. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 6,1 g de (phényl-2

phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 E L'acide (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 5,0 g de L-cystéine et de 7,8 g de phényl-2 benzaldéhyde. On obtient ainsi 8,5 g d'acide (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) fondant à 190 °C.

10 E Le phényl-2 benzaldéhyde peut être préparé de la manière suivante : à une solution contenant 8,0 g de bromo-2 benzaldéhyde et 5,2 g d'acide phénylboronique dans 80 cm<sup>3</sup> de diméthoxyéthane on ajoute 2,5 g de palladium(0) tétrakis (triphénylphosphine) et 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 12 heures puis après retour à une température au voisinage de 25°C dilué par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée  
15 par décantation, lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On  
20 obtient ainsi, 8,1 g de phényl-2 benzaldéhyde sous forme d'une huile jaune et utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

### EXEMPLE 16

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 1,32 g d'(amino-2 acétyl)-3 (phényl-2 phényl)-2  
25 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 0,47 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, après battage dans le  
30 pentane, 0,22 g de {(méthyl-3 phényl)-3 uréido}-2 acétyl}-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'un produit amorphe  $[\alpha]_D^{25} = -9,8 \pm 0,9^\circ$  (C% = 0,49; CHCl<sub>3</sub>).



RMN (300 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 393 K). On observe le mélange des deux rotamères (50/50) : 1,50 et 1,60 [2s, 9H en totalité : -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2,24 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), de 3,10 à 4,10 (mt, 4H : -CH<sub>2</sub>-S- et N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,67 et 5,19 (respectivement t et dd, 1H en totalité: N-CH-COO-), 5,98 et 6,00 (2s, 1H : N-CH-S-), 6,22 et 6,31 (2t, 1H en totalité: -NH-CO-), 6,73 [d, 1H : Ar (-H 4)], de 7,05 à 7,20 [mt, 3H : Ar (-H 2, -H 5 et -H 6)], de 7,20 à 7,60 - 7,91 et 8,25 (respectivement mt et 2d larges, 8H -1H : -H aromatiques), 8,62 et 8,71 (2s larges, 1H en totalité: -CO-NH-Ar).

### EXEMPLE 17

10 A une solution de 0,22 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phényl-2 propionique-(S) dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute 12,4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à une température voisine de 25°C puis le solvant organique est  
15 éliminé par évaporation sous pression réduite. La solution aqueuse obtenue est filtrée, amenée à un pH voisin de 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N. Le précipité obtenu est séparé par filtration, lavé par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et séché à l'air. On obtient ainsi 0,15 g d'acide {[carboxy-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4RS)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phényl-2 propionique-(S) fondant à 148°C.  
20

RMN (300 MHz,  $\delta$  en ppm, DMSO D<sub>6</sub> + 2 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 393 K). On observe le mélange des deux diastéréoisomères (65/35) : 1,38 (d, 3H; -CH<sub>3</sub>), de 3,25 à 3,60 (mt, 2H : -S-CH<sub>2</sub>-), 3,58 (q, 1H : Ar-CH-COO-), 3,77 et 4,09 (respectivement mt et 2d, 1H chacun: N-CH<sub>2</sub>-CO-), 5,05 et 5,34  
25 (respectivement tet dd, 1H en totalité: N-CH-CO-), 6,38 et 6,54 (2s, 1H en totalité: N-CH-S-), 6,85 [d large, 1H : Ar (-H 4)], de 7,10 à 8,00 [mt, 7H : Ar (-H 5 -H 2 et -H 6 et aromatiques)].

L'acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido-3 phényl-2 propionique-(S) peut être préparé selon la  
30 méthode décrite dans le brevet WO9301165.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides

stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients  
5 tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des poly-éthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aéro-  
sols.

10 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastroin-  
testinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la  
15 prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neu-  
rodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la  
diskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë,  
des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs  
sensibles à la CCK, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traite-  
ments chroniques et abus d'alcool ou de médicaments, comme constricteurs  
20 de la pupille de l'oeil, comme analgésiques, comme potentialisateurs de l'ac-  
tivité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narco-  
tiques et comme régulateurs de l'appétit.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement  
et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises en-  
25 tre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitai-  
res allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appro-  
priée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au  
sujet à traiter.

30 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- Acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl acétique-(4R) (isomère A).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
10	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R)( isomère A)...	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
20	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
25	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

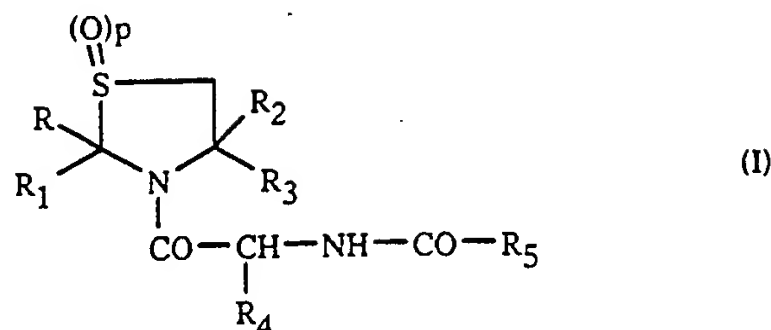
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- 5
- Acide {[tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2  
oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R) (isomère A). 10 mg
  - Acide benzoïque..... 80 mg
  - Alcool benzylique..... 0,06 cm<sup>3</sup>.
  - Benzoate de sodium..... 80 mg
  - Ethanol à 95 %..... 0,4 cm<sup>3</sup>
  - Hydroxyde de sodium..... 24 mg
  - Propylène glycol..... 1,6 cm<sup>3</sup>
  - Eau.....q.s.p. 4 cm<sup>3</sup>

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle,

- 5 R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphenylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiényl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo-2 pipéridyle, quinuclidinyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle, phényle ou trifluorométhoxy,

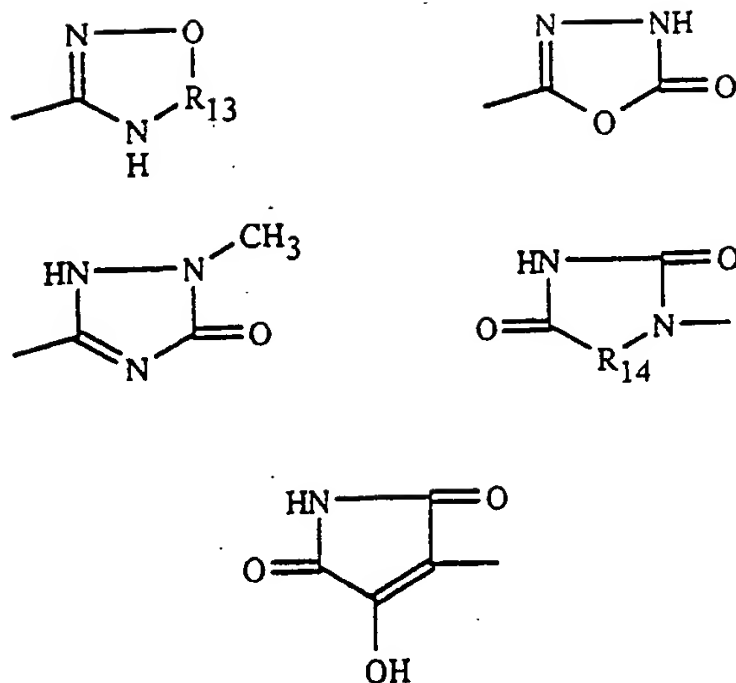
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy,

R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $-(CH_2)_m-O-CO-R^*6$ ,  $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$  ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

5 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy,

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R<sub>5</sub> représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxylaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, 15 -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -CO-NH-CO-R<sub>11</sub>, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, 20 -C(NH<sub>2</sub>)=NOH, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>12</sub>, -CO-NH-R<sub>12</sub>,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

- 5 R\*<sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 10 R<sub>8</sub> représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes  
15 de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux al-  
20 kyle, alcoxy et alkylthio,



R<sub>10</sub> représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

5 ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

10 R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R<sub>12</sub> représente un radical tétrazolyl-5,

R<sub>13</sub> représente C=O ou S=O,

R<sub>14</sub> représente O ou C=O,

p est égal à 0, 1 ou 2,

15 n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

20 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène,

étant entendu que n est différent de 0 lorsque R et R<sub>3</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et R<sub>1</sub> représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs

25

substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et étant entendu que, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical isopropényle, cyclohexyle, tétrahydrophényle, cyclopentadiène, dihydrophényle, norbornyle, adamantyle ou norbornényle ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi les cycles pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi les cycles pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

5 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement monoinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les

atomes d'halogène et les radicaux alkyle, -alk-COOX et carboxy, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical alkyle, -alk-COOX ou carboxy ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

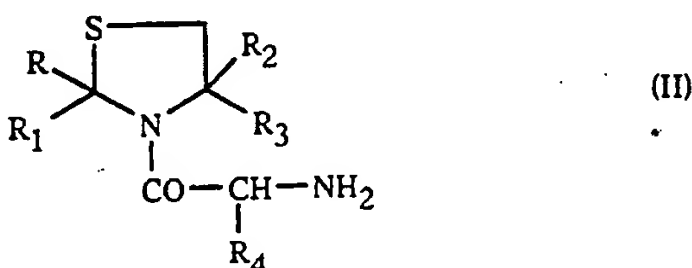
6 - Les composés suivants :

- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 (norbornyl-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 [(norbornène-5 yl)-2-(RS)]-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3-(4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S),
- {[ (méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[ (tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(4R),

- {(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(2R, 4R),
- 5 - {(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R),
- acide {[carboxy-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4RS)]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phényl-2 propionique-(S),

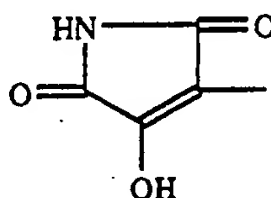
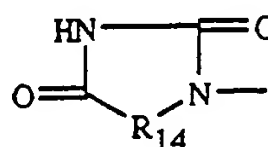
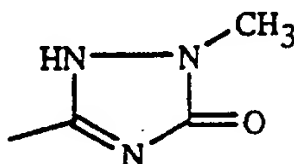
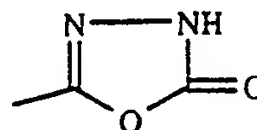
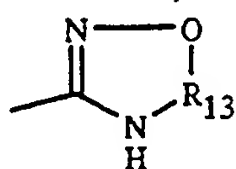
leurs isomères, les mélanges de leurs isomères et leurs sels.

- 10 7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le
- 15 N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



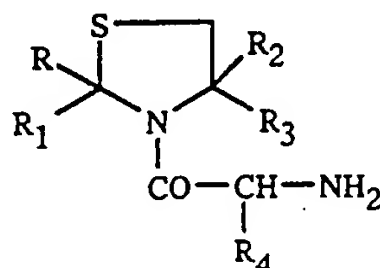
- dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX,
- 20 -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO<sub>3</sub>H, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX,
- 25 -alk-N(OH)-CO-alk, diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, -alk-SO<sub>2</sub>H,

-SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -CO-NH-CO-R<sub>11</sub>,  
 -CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOH, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>12</sub>, -CO-NH-R<sub>12</sub>,  
 diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5 ou



5 isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

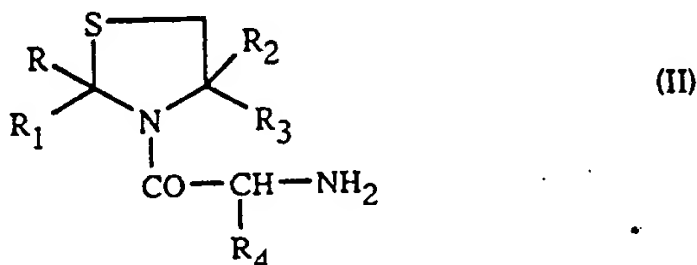
8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



(II)

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué, naphtyle, indolye, quinolye caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 sur un acide de formule HOOC-R<sub>5</sub> dans laquelle R<sub>5</sub> a les mêmes significations que précédemment ou un dérivé réactif de cet acide, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

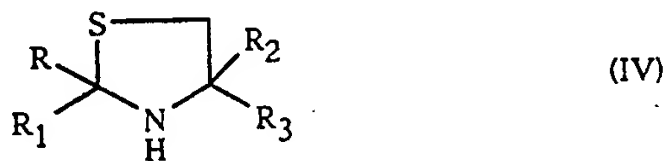
10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH, -CH=CH-COOH, -CO-COOH, -S-alk-COOH, -SO-alk-COOH, -SO<sub>2</sub>-alk-COOH, -C(=NOH)-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOH ou -CX=N-O-alk-COOH et/ou R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH caractérisé en ce que l'on hydrolyse ou, selon le cas, hydrogénolyse un ester correspondant de formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0 et R<sub>5</sub> représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical hydroxyiminoalkyle ou alcoxyiminoalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé acylé correspondant de formule (I) sur un dérivé de formule :

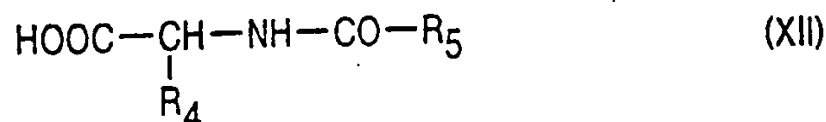


dans laquelle R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 12 - Procédé de préparation composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0, R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}_6$ , n est égal à 0, R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy ou cycloalkylalkyloxy et R<sub>5</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué, naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{alk}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{alk}'$ ,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ , trifluorométhylsulfonamido,  $-\text{alk}-\text{SO}_3\text{H}$  (sous forme de sel),  $-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOX}$ ,  $-\text{CO}-\text{COOX}$ ,  $-\text{S}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{SO}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{alk}'-\text{COOX}$ ,  $-\text{CX}=\text{N}-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$ ,  $-\text{alk}-\text{COOX}$  ou  $-\text{alk}'-\text{COOX}$  dans lesquels X est différent d'un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>2</sub> a les mêmes significations que précédemment, sur un acide de formule :



dans laquelle R<sub>5</sub> a les mêmes significations que ci-dessus ou un dérivé réactif de cet acide et R<sub>4</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I).

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 0 et R représente un radical cycloalkyle saturé ou un radical polycycloalkyle saturé caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé insaturé correspondant de formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p est égal à 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel p est égal à 0, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme principe actif au moins un des composés selon l'une des revendications 1 à 6.

16 - Médicaments selon la revendication 15 utilisables pour le traitement des désordres liés à la CCK et à la gastrine.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/00007A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 C07K5/06 C07D277/06 A61K37/02 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, A, 93 01167 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 21 January 1993 see the whole document ---	1-16
A	WO, A, 91 13862 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 September 1991 see claims; examples -----	1, 15, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 1994

Date of mailing of the international search report

31.05.1994

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In tional Application No

PCT/FR 94/00007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A- 2678938 AU-A- 2327592 CA-A- 2102697 EP-A- 0527069	15-01-93 11-02-93 11-01-93 10-02-93
WO-A-9113862	19-09-91	FR-A- 2659653 AU-B- 637220 AU-A- 7570491 EP-A- 0520016 JP-T- 5504970	20-09-91 20-05-93 10-10-91 30-12-92 29-07-93

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D    ide Internationale No  
PCT/FR 94/00007A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5    C07K5/06    C07D277/06    A61K37/02    A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 5    C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO,A,93 01167 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 21 Janvier 1993 voir le document en entier ---	1-16
A	WO,A,91 13862 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 Septembre 1991 voir revendications; exemples -----	1,15,16

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 Avril 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31 -05- 1994

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

I nde Internationale No

PCT/FR 94/00007

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A-	2678938	15-01-93
		AU-A-	2327592	11-02-93
		CA-A-	2102697	11-01-93
		EP-A-	0527069	10-02-93
-----				
WO-A-9113862	19-09-91	FR-A-	2659653	20-09-91
		AU-B-	637220	20-05-93
		AU-A-	7570491	10-10-91
		EP-A-	0520016	30-12-92
		JP-T-	5504970	29-07-93
-----				